



CNR Bactéries Anaérobies et Botulisme
Laboratoire associé *Clostridium difficile*





Infections à *Clostridium difficile* : incidence et caractérisation des souches responsables d'infection en France. Etude ICD-Raisin 2009

Protocole

Groupe de pilotage

- InVS : B. Coignard, C. Tarnaud, D. Noel, L. Bouraoui
- Laboratoire *C. difficile* associé au CNR Bactéries Anaérobies et Botulisme : F. Barbut, C. Eckert, B. Burghoffer, D. Chassaing

- CClin Est : Sandrine Boussat (Nancy)
- CClin Ouest : Pascal Jarno (Rennes)
- CClin Paris-Nord : Anne Carbonne (Paris), Karine Blanckaert (Lille)
- CClin Sud-Est : Claude Bernet, Anne Savey (Lyon)
- CClin Sud-Ouest : Laurent Cavalié (Toulouse), Catherine Dumartin (Bordeaux)

- Cire Nord : Brigitte Tilmont (Lille)
- Cire Pays de Loire : Bruno Hubert (Nantes)

- Représentants des établissements de santé :
    - Odile Bajolet (CHU Reims)
    - Didier Lepelletier (CHU Nantes)
    - Philippe Vanhems, Marine Giard (Hospices Civils de Lyon)

Rédaction

B. Coignard, D. Noel, Chloé Tarnaud (InVS), F. Barbut (Laboratoire *C. difficile* associé au CNR)

Documents annexés au protocole

- Manuel de l'outil d'autosurveillance Excel
- Manuel de l'application de saisie en ligne Voozanoo

- Déclaration normale à la CNIL, annexe des sécurités et fiche d'information des patients

- Plaquette de présentation de l'étude (2 pages)
- Fiche d'inscription

- Diaporama de présentation pour la formation des établissements de santé participants

Version finale, 30/01/2009.

Sommaire

ANNEXE II – RECOMMANDATIONS DU CNR POUR LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DES ICD 19

1 Contexte

Clostridium difficile est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte. Ce type de diarrhée, souvent induite par une antibiothérapie, l'infection à *C. difficile* (ICD) peut aussi prendre la forme d'une colite pseudomembraneuse (CPM) et se compliquer de mégacôlon toxique, choc septique et décès.

En France, l'incidence des ICD est mal connue mais varierait, selon les données de la littérature disponibles, entre 1 et 10 cas pour 1 000 admissions à l'hôpital ou entre 0,5 et 3 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation (JH). La létalité imputable aux ICD varie de 0,6 à 1,5 % mais peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications de CPM [1, 2]. Depuis 2003, une souche particulière, dite 027 (PCR-ribotype) ou NAP1 (profil d'électrophorèse en champ pulsé), est responsable d'ICD sévères et épidémiques. D'abord détectée au Canada et aux Etats-Unis, elle a été ensuite retrouvée en Grande-Bretagne, Belgique et aux Pays-Bas. Dans ces pays, son émergence s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des ICD.

En France, cette souche n'avait pas été identifiée comme responsable d'épidémie avant mars 2006, quand la première épidémie à ICD 027 était détectée dans le Nord de la France [3]. Depuis cette date et au 4 avril 2007, sa présence a été retrouvée dans 35 établissements de santé (ES) du Nord Pas-de-Calais et 5 ES de 3 autres départements (Somme, Rhône, Moselle). Dans le Nord-Pas-de-Calais, les épidémies recensées totalisaient de janvier 2006 à mars 2007 515 cas d'ICD, dont 23 (4%) étaient décédés dans les suites de l'infection ; 422 (82%) des 515 cas recensés étaient d'origine nosocomiale. Sur 410 souches isolées et transmises au CNR, 266 (65%) étaient de type 027. Ailleurs en France sur la même période, 347 cas d'ICD étaient recensés dans 118 ES. Sur 161 souches transmises au CNR, 11 (7%) étaient de type 027 [4, 5].

Par ailleurs, les analyses rétrospectives des données de mortalité (base CepiDC) et du PMSI ne retrouvaient pas d'augmentation de la mortalité liée aux ICD en France entre 2000 et 2003, mais étaient en faveur d'une augmentation d'environ 30% des séjours hospitaliers avec diagnostic d'ICD entre 1999 et 2004, surtout chez les plus de 65 ans [6]. Enfin, une étude utilisant les laboratoires du réseau BMR-Raisin a estimé en 2007 l'incidence des recherches de toxines A/B positives en 2005 et 2006. Cette incidence était faible au niveau national mais augmentait de 30% de 2005 à 2006 (de 1,0 à 1,3 pour 10 000 JH), principalement dans la région Nord-Pas de Calais (de 0,6 à 2,3 pour 10 000 JH). L'incidence des recherches de toxines augmentait parallèlement (+20% entre 2005 et 2006). Ces résultats reflètent l'épidémie observée à l'époque et l'adhésion progressive des ES aux recommandations. Ils doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu des biais inhérents à l'enquête (rétrospective, basée sur le volontariat, avec le support partiel de recommandations pour le diagnostic des ICD diffusées seulement fin 2006 au niveau national, et sans suppression des doublons) [7]. L'étude fournit toutefois une première estimation utile pour affiner les objectifs d'une seconde étude plus ciblée.

Les ICD ont continué à mobiliser les ES en 2007. Par rapport à 2006, le nombre total de signalements d'ICD au niveau national était en augmentation (n= 258 vs. 193) alors que le nombre total de cas signalés restait stable (n= 640 vs. 645). Parmi ces signalements, 126 (49%) provenaient de l'interrégion Paris-Nord en 2007 contre 137 en 2006, pour un total de 332 cas signalés, en diminution d'un tiers par rapport à 2006 (n=499). Cette diminution du nombre de cas signalés reflète le contrôle progressif de l'épidémie d'ICD 027 dans cette interrégion. Dans le Nord-Pas-de-Calais, la proportion de souches 027 parmi l'ensemble des souches transmises pour expertise au laboratoire associé *C. difficile* du CNR Anaérobies était de 36% (88/244 souches) en 2007 vs. 60% (173/287 souches) en 2006. En Picardie, cette proportion était de 39% (24/61 souches) en 2007 vs. 0% (0/9 souches) en 2006. Ailleurs en France, elle était de 3% (11/405 souches) en 2007 vs. 5% (7/154 souches) en 2006. Dans les autres interrégions, le nombre de signalements d'ICD en 2007 a augmenté par rapport à 2006 (n= 132 vs. 56) ainsi que le nombre total de cas d'ICD signalés (n= 308 vs. 146) [données InVS et CNR, non publiées]. Ceci traduit une adhésion croissante des ES aux recommandations de signalement diffusées par le CTINILS en 2006 [8].

Des informations actualisées sur les signalements d'ICD et sur les caractéristiques des souches transmises au CNR sont disponibles sur le site du Raisin (http://www.invs.sante.fr/raisin).

Si l'épidémie dans le Nord semble aujourd'hui contrôlée, des cas sporadiques sont toujours régulièrement signalés et des souches 027 sont toujours isolées. L'incidence des ICD restent inconnue dans les ES et difficile à suivre. De nouvelles épidémies d'ICD liées à cette souche, dans cette région ou ailleurs, sont toujours possibles et il est nécessaire de renforcer la surveillance de ces infections.

2 Justification de l'étude

La surveillance des ICD en France reposait jusqu'à présent exclusivement sur un système d'alerte, le signalement des formes sévères et des formes épidémiques d'ICD, et sur la caractérisation des souches par les laboratoires du réseau constitué autour du CNR.

Si ce système a permis la détection précoce de l'émergence de la souche 027 en France et le suivi des épidémies les plus sévères, il a toutefois plusieurs limites :

- il repose sur le postulat qu'un système de surveillance des ICD (même minimal) existe dans tous les ES ;
- il repose sur l'interprétation, parfois variable, des critères de signalement ;
- il est restreint aux critères de l'avis du CTINILS : formes sévères de la maladie (critère parfois peu discriminant dans une population âgée) ou aux cas groupés identifiés comme tels (sur la base d'un historique de l'incidence) par l'établissement ;
- il peut dépendre de l'isolement d'une souche 027, qu'elle soit suspectée sur la base de son profil de résistance ou confirmée par le CNR ;
- il fournit un nombre de cas d'ICD total à un temps t (celui du signalement), et ne permet pas de connaitre l'incidence dans cet établissement (dénominateurs rarement précisés) ni de suivre son évolution.

Le système actuel ne permet donc pas de caractériser avec précision l'épidémiologie des ICD en France, tant au niveau national que régional : incidence hors épidémies (*baseline*) et caractéristiques des souches isolées (notamment distribution des différents PCR-ribotypes). Seules quelques études, ayant porté sur un nombre restreint d'hôpitaux, sont disponibles à ce jour [9, 10]. Ces études utilisent par ailleurs des définitions de cas différentes, rendant les comparaisons difficiles.

Enfin, la mise en place de cette étude répond à une demande de renforcement de la surveillance des ICD en France, exprimée auprès de l'InVS par le ministère de la santé en septembre 2006.

3 Objectifs

Ce protocole propose la mise en place d'une étude nationale, dont les objectifs sont les suivants :

- estimer l'incidence nationale des ICD, afin de disposer de données de référence françaises ;
- décrire les caractéristiques (origine, sévérité) des cas d'ICD recensés ;
- caractériser les souches responsables d'infection et évaluer leur diffusion sur le territoire.
- sensibiliser les ES à la surveillance des ICD, en fournissant des outils d'autosurveillance leur permettant de mesurer et suivre simplement leur incidence des ICD, en dehors de toute situation épidémique.
- générer des hypothèses de recherche à partir de l'analyse descriptive des données recueillies.

L'étude associera un réseau d'ES volontaires, l'InVS et les CClin dans le cadre du Raisin, et le laboratoire associé *C. difficile* du CNR Bactéries anaérobies et botulisme. Elle est basée sur le recueil d'informations agrégées via une application web, permettant une rétro-information immédiate aux ES et le partage des données entre les différents acteurs précédemment cités.

La première période de recueil durera **6 mois (de mars à août 2009)** et le réseau constitué sera reconduit pour une période plus longue en fonction des résultats obtenus.

Cette étude ne se substitue pas au signalement réglementaire des ICD.

4 Population et Méthodes

4.1 Pré-requis

L'étude a été conçue pour être **simple** et ne pas surcharger le travail des équipes hospitalières (EOHH, laboratoires, services cliniques), afin de favoriser l'adhésion d'un maximum d'ES et permettre une rétro-information rapide.

Le recueil de données ne concerne que les patients infectés et le choix des variables retenues a été limité au strict nécessaire tant pour l'outil d'autosurveillance que pour le questionnaire de saisie en ligne.

L'accès à l'application web de saisie en ligne des données de l'étude nécessite un **accès à Internet**.

4.2 Type d'établissements concernés

Tout **établissement de santé** (ES) établi sur le territoire métropolitain :

- pour le volet épidémiologique de l'étude : tout ES volontaire disposant des capacités de laboratoires pour la recherche des toxines de *C. difficile* dans les selles (trousse immuno-enzymatique, test de cytotoxicité, PCR);
- pour le volet microbiologique de l'étude : tout ES disposant des capacités de laboratoires pour la recherche des toxines de *C. difficile* dans les selles (trousse immuno-enzymatique, test de cytotoxicité, PCR) **ET** pour l'isolement de *C. difficile* en culture.

Les **établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA/EHPAD)** (Figure 1) sont **exclus** mais le protocole permet de repérer les cas importés de ces structures (cf. § 4.7 page 8).

4.3 Recrutement des établissements

Les ES seront recrutés sur la base du **volontariat** conformément aux règles de fonctionnement habituel des réseaux Raisin.

Le nombre d'ES minimal nécessaire pour obtenir des estimations suffisamment précises (±0,25$^{0}/_{00}$) de l'incidence des ICD au niveau national est estimé à environ **64** (cf. annexe I). Ce chiffre ne constitue pas un objectif mais une estimation de faisabilité et de la précision atteignable en fonction du degré de participation obtenu. Il reste raisonnable pour un nouveau protocole, au regard des chiffres de participation habituels des autres réseaux Raisin.

Le nombre d'ES à inclure au protocole ne sera toutefois pas restreint et tous les ES seront informés de l'existence de ce nouveau protocole de surveillance par leur CClin. Afin d'obtenir des estimations fiables de l'incidence des ICD malgré une participation basée sur le volontariat, les calculs d'incidence utiliseront deux types de pondération (poids de sondage et poids de redressement, cf. annexe I). Des estimations interrégionales de l'incidence des ICD pourront être produites si la participation est suffisante dans ces interrégions.

4.4 Type de services concernés

- patients hospitalisés en secteur de **court séjour** depuis plus de 24 heures. Sont exclus les services de psychiatrie, les SAU (Service d'Accueil des Urgences), l'HAD (Hospitalisation à Domicile) et l'hospitalisation de jour.
- patients hospitalisés en secteur de **moyen séjour** (soins de suite et réadaptation) ou **long séjour** (soins de longue durée) depuis plus de 24 heures.

Note : ces deux types de séjour (court séjour vs. moyen/long séjour) feront l'objet d'un recueil distinct pour les ES qui en disposent et qui souhaiteraient les inclure tous les deux au protocole.

4.5 Définitions de cas

Ces définitions sont adaptées du guide Raisin et des recommandations européennes.

Définition d'un cas d'ICD

- présence d'une diarrhée (définition de laboratoire : « selles prenant la forme du pot ») ou de mégacôlon toxique, **ET**
  confirmation de la présence de toxine de *C. difficile* (A ou B) ou culture de selles positive pour une souche toxinogène par le laboratoire (selon les recommandations du CTINILS), **OU**
- diagnostic de pseudomembranes lors d'une sigmoïdoscopie ou d'une colonoscopie, **OU**
- diagnostic histopathologique de colite à *C. difficile* (avec ou sans diarrhée).

Note 1 : quelque soit l'aspect clinique de la diarrhée, c'est donc le laboratoire qui confirme le caractère diarrhéique de la selle et l'inclusion du cas dans l'étude. Si la selle reçue au laboratoire « ne prend pas la forme du pot », le cas sera exclu du protocole (quelque soit la décision du biologiste quant à la réalisation du test).

Note 2 : des recommandations de diagnostic précises sont disponibles pour les laboratoires (annexe II)

Définition d'une récidive d'ICD

- réapparition des symptômes après guérison clinique et moins de 8 semaines après le diagnostic initial

Note : les récidives ne font pas l'objet d'un recueil dans le cadre de cette étude, mais la définition est rappelée pour ne pas les comptabiliser comme un nouveau cas.

Critères d'inclusion : seront inclus tous les nouveaux cas d'ICD répondant aux critères précédents.

Critères d'exclusion : seront exclus les cas d'ICD répondant aux critères suivants :

- cas diagnostiqués antérieurement au début de l'étude (cas prévalents)
- diarrhée autre origine, après avis du médecin en charge du patient.
- récidive d'ICD.

4.6 Définition de la date de l'infection

La date du cas à renseigner dans l'outil d'autosurveillance Excel est celle du début des signes.

Si la date de début des signes n'est pas connue (par exemple si le cas est importé d'un autre établissement), ne pas renseigner cette date (laisser la valeur inconnue) et ne pas la remplacer par la date d'admission du patient. La date du résultat de toxine (+) pourra être utilisée lors des analyses.

4.7 Définition de l'origine de l'infection

Ces définitions sont adaptées du guide Raisin et des recommandations européennes. Elles distinguent les cas communautaires des cas acquis en EHPA / EHPAD pour être compatibles avec d'autres protocoles ou études ciblant spécifiquement les ICD en EHPA / EHPAD.

Cas acquis dans l'ES déclarant

Cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient

- admis depuis plus de 48 heures, **OU**
- dans les 4 semaines qui suivent sa sortie de l'ES déclarant

Note : les cas survenus après la sortie du patient ne doivent pas être inclus dans l'étude. Aucun suivi des patients après leur sortie n'est en effet demandé, en dehors de celui, optionnel, des complications d'une ICD déjà diagnostiquée (cf. §4.8 page 10).

Cas importé dans l'ES déclarant en provenance d'un autre ES

Cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient

- admis depuis moins de 48 heures, **ET**
- si ce patient a été hospitalisé dans les 4 semaines qui précèdent son admission dans un autre ES.

Note : si l'ES participe à l'étude pour le court séjour et le moyen-long séjour (cf. §4.4 page 6), ces deux types de séjours doivent être considérés comme des ES distincts. Ainsi, la définition « importé en provenance d'un autre ES » s'appliquera à un patient diagnostiqué en court séjour après transfert de moyen-long séjour.

Cas importé dans l'ES déclarant en provenance d'un EHPA/EHPAD

Cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient

- admis depuis moins de 48 heures, **ET**
- si ce patient a séjourné dans les 4 semaines qui précèdent son admission dans un EHPA/EHPAD.

Cas communautaire

Cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient

- admis depuis moins de 48 heures dans l'ES déclarant, en l'absence d'hospitalisation dans un ES ou séjour en EHPA/EHPAD dans les 12 semaines qui précèdent son admission, **OU**
- à domicile plus de 12 semaines après la sortie de l'ES déclarant.

Note : les cas survenus après la sortie du patient ne doivent pas être inclus dans l'étude. Aucun suivi des patients après leur sortie n'est en effet demandé, en dehors de celui, optionnel, des complications d'une ICD déjà diagnostiquée (cf. §4.8 page 10).

Cas d'origine inconnue

Cas d'ICD ne répondant pas aux critères précédents

Se référer à la figure 1 pour une définition des EHPA / EHPAD, à la figure 2 pour une illustration de ces critères, et à l'annexe III pour des exemples concrets illustrant leur application.

Figure 1 – Organisation des établissements pouvant accueillir des personnes âgées.

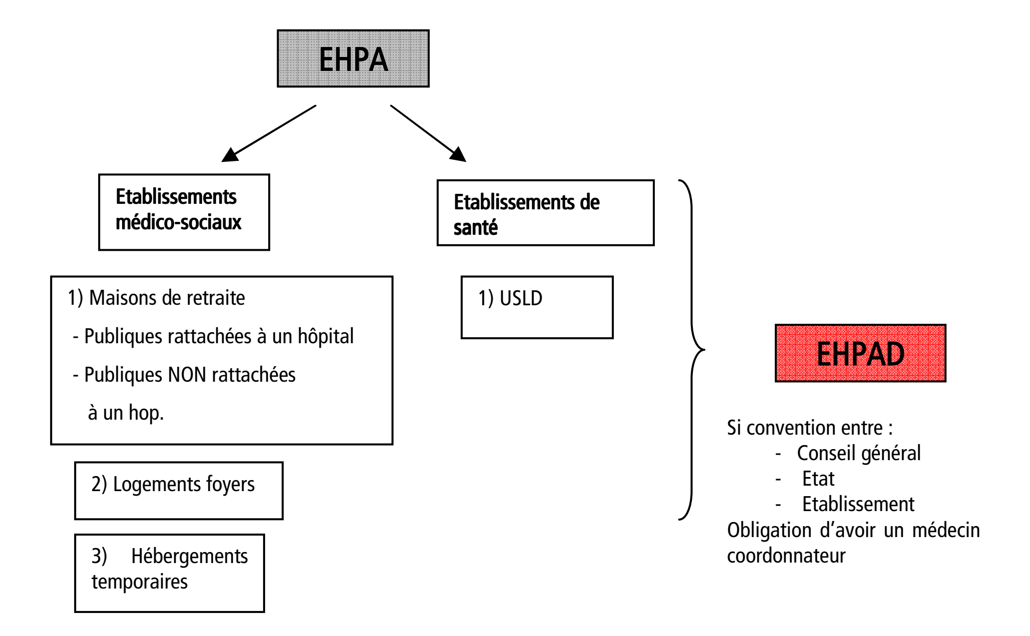
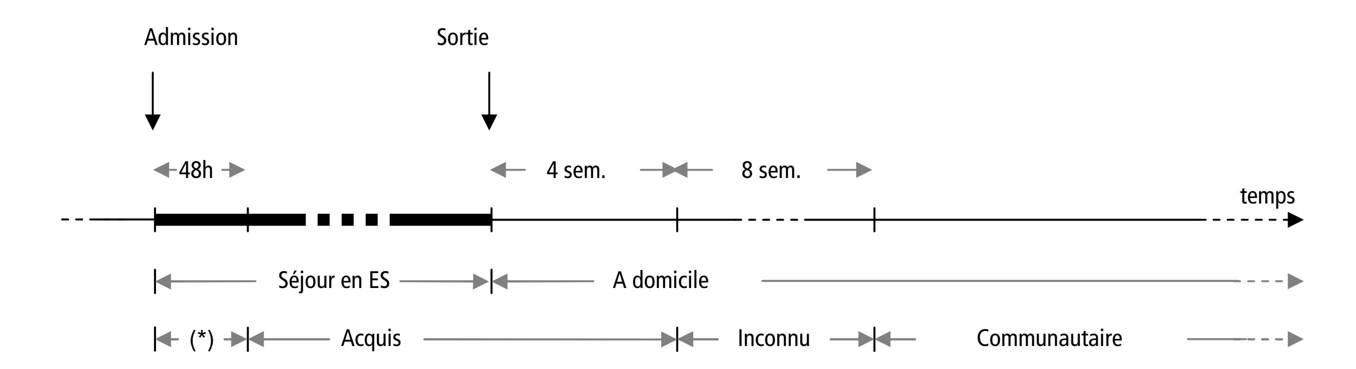


Figure 2 – Détermination de l'origine des cas d'infection à *C. difficile*.



(*) : - peut être communautaire, importé d'un ES ou EHPAD, ou acquis en ES ou EHPAD, selon les antécédents du patient.

4.8 Suivi des complications : définition d'une infection sévère

Cette détermination concerne tous les cas recensés, qu'ils soient acquis, importés ou communautaires.

Un cas d'ICD sera dit sévère s'il remplit un ou plusieurs des critères suivants

- cas communautaire hospitalisé pour traitement de l'ICD ;
- cas admis dans une unité de réanimation pour traitement de l'ICD ou de ses complications ;
- chirurgie (colectomie) pour mégacôlon toxique, perforation ou colite réfractaire ;
- décès dans les 30 jours qui suivent le début des symptômes, si l'ICD est la cause initiale ou associée du décès. L'appréciation du caractère imputable à l'ICD doit faire appel à une revue de mortalité associant au moins le clinicien en charge de du patient et le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène.[1]

Note 1 : le critère de sévérité « cas communautaire hospitalisé pour traitement de l'ICD » est conservé car le protocole distingue les cas « communautaires » des cas « importés d'un EHPA/EHPAD ».

Note 2 : le critère de sévérité « hyperleucocytose >20 000 / mm3 » n'est pas retenu dans ce protocole afin d'être compatible avec les définitions européennes et permettre l'envoi éventuel des données françaises de surveillance des ICD au centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC).

Note 3 : les récidives ne font pas partie des complications incluses dans ce suivi à 30 jours.

La détermination de la sévérité d'un cas nécessite un **suivi à 30 jours** des complications de l'ICD. Ce suivi des complications de l'ICD pourra être :

- **passif**, sur la base des données accessibles en routine pour l'équipe d'hygiène, par défaut pour tous les ES inclus dans l'étude ;
- **actif**, si l'ES s'engage à documenter le statut des patients à 30 jours (en appelant par exemple l'ES d'aval si transfert ou le patient lui-même s'il est rentré à domicile). Ce suivi actif est **optionnel** et le choix de l'ES sera renseigné dans la fiche « Etablissement » lors de son inscription à l'étude.

4.9 Données concernant l'activité mensuelle de l'établissement (dénominateurs)

Pour calculer des taux d'incidence (incidence cumulée pour 1 000 admissions, ou densité d'incidence pour 10 000 journées d'hospitalisation), le **nombre d'admissions** et le **nombre de journées d'hospitalisation** seront recueillis pour chaque période mensuelle de recueil et pour chaque établissement :

- en court séjour (hors services exclus : psychiatrie, SAU, HAD et hospitalisation de jour ; cf. §4.4 page 4) ;
- en moyen ou long séjour.

Ces dénominateurs, utilisés dans d'autres protocoles de surveillance du Raisin, pourront être obtenues auprès des services administratifs de l'établissement selon les procédures habituellement utilisées par l'équipe opérationnelle d'hygiène.

[1] Le guide « Signalement des décès lié aux infections nosocomiales » (http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/CTINILS/guide_methodo_deces.pdf) peut être utilisé pour apprécier le lien entre infection et décès.

5 Recueil et transmission des données épidémiologiques

La surveillance se décompose en deux étapes :

- **une première étape dite d'autosurveillance**, qui utilise les définitions précédentes et permet de lister chaque patient infecté et ses caractéristiques (date de survenue de l'infection, origine, critères de sévérité, décès éventuel). Ce recueil de données patients est propre à chaque établissement, s'organise dans le cadre des activités de routine de l'équipe opérationnelle d'hygiène et les données sont conservées par l'ES.

  Ce recueil de données « patients » peut faire appel à un **outil Excel** fourni (annexe IV) si l'établissement n'a pas développé son propre système de surveillance. Cet outil d'autosurveillance est compatible avec les versions d'Excel 2003 (ou ultérieures). Il permet de recueillir les données individuelles nécessaires à l'étude (20 variables par patient infecté) et de calculer automatiquement, pour chaque mois, les données agrégées à transmettre à l'InVS. Il permet aussi d'afficher une courbe épidémique des ICD (tous types de souche confondus) et des ICD 027 (si l'information sur le PCR-ribotype, facultative, est renseignée).

  ➲ Se référer au manuel de l'outil d'autosurveillance Excel pour la procédure de saisie des données patient.

  Ces données individuelles ne sont pas à transmettre à l'InVS. Elles restent la propriété de l'ES participant qui pourra en faire tout usage, notamment dans le cadre de travaux de recherche qui lui sont propres.

- **une seconde étape, dite d'agrégation et de transmission des données à l'InVS**, qui agrège chaque mois les données recueillies lors de la première étape. Cette agrégation mensuelle concerne les données de base (nombre de cas, distribution selon leur origine). Elle est complétée par les données de suivi à 30 jours (distribution des cas selon leur sévérité et le nombre de décès éventuels) et les données d'activité (dénominateurs).

  Au total, la fiche mensuelle comporte 21 variables. Seuls les dénominateurs sont à obtenir manuellement. Les données agrégées sont calculées automatiquement à partir des données individuelles saisies si l'établissement utilise l'outil Excel fourni. Elles sont ensuite à saisir dans une application web développée spécifiquement pour l'étude.

  L'application web de saisie en ligne est accessible via le site Raisin (http://www.invs.sante.fr/raisin, rubrique thématique *C. difficile*, puis Etude *C. difficile* Raisin 2009) ou directement via l'outil Excel en cliquant sur le bouton qui figure en haut de l'onglet « Voozanoo ».

  Les données de base pour le mois M peuvent être saisies sur la fiche mensuelle le mois M+1. Les données de suivi à 30 jours peuvent être saisies le mois M+2. Quand toutes les données pour le mois M (données de base, données de suivi et dénominateurs) sont renseignées, l'ES valide le formulaire.

  ➲ Se référer au questionnaire en annexe V et à la liste des variables en annexe VI pour un inventaire détaillé des informations recueillies, et au manuel d'utilisation de l'application de saisie en ligne pour la procédure de saisie des données en ligne.

6 Analyse et rétro-information des données

Les données de chaque établissement sont validées par l'ES lors de la saisie (grâce aux contrôles de cohérence inclus dans l'outil Excel et dans l'application web de saisie en ligne) et permettent le calcul automatique des incidences pour chaque mois renseigné. L'outil Excel permet par ailleurs à chaque ES d'afficher l'historique de ses données et d'interpréter ainsi les tendances (nombre de cas et incidences).

L'ensemble des données recueillies seront ensuite validées et analysées par l'InVS en lien avec le groupe de pilotage de cette étude. La rétro-information des résultats globaux de l'étude sera nationale et assurée par l'InVS. L'anonymat des établissements de santé participants est garanti.

7 Volet microbiologique

Durant un mois, les ES participant au volet microbiologique de l'étude réaliseront une culture de selles en anaérobiose à la recherche de *C. difficile* pour tout cas d'ICD identifié. Les ES n'ayant pas isolé au minimum 3 souches sur la période pourront prolonger l'inclusion de souches autant que de besoin. Un maximum de 10 souches consécutives pour chaque ES sera envoyé au laboratoire *C. difficile* associé au CNR.

Compte tenu des choix précédents et d'une participation attendue d'au moins 64 ES, cette étude permettrait de recueillir en 1 mois environ 180 souches. Compte tenu de l'incertitude concernant le nombre d'ES participants, il est proposé d'inclure toutes les souches isolées au cours d'un mois de surveillance à concurrence de 10 souches maximum par ES.

Le mois retenu pour ce volet microbiologique sera le premier mois d'enquête (**mars 2009**) afin de rester en période hivernale, lors de laquelle l'incidence des ICD est souvent maximale. Si le nombre de souches est jugé insuffisant par le CNR pour avoir des résultats solides, ce recueil de souches pourra être prolongé d'un mois.

Les souches isolées seront conservées par l'établissement et transmises au laboratoire associé *C. difficile* du CNR de manière groupée (un seul envoi) pour caractérisation (antibiogramme, détermination des CMI, PCR-ribotypage, PCR toxine A, PCR toxine B dans un premier temps ; recherche de toxine binaire, recherche délétion du gène *tcd*C et toxinotype complet dans un second temps).

Les résultats du CNR seront transmis à chaque ES et analysés au niveau national afin d'avoir une cartographie de la diffusion de la souche 027.

Aspects financiers :

La culture des selles sera à la charge des ES dans le cadre du fonctionnement des laboratoires et de la prise en charge habituelle des patients.

Le coût de l'envoi des souches au CNR (qui se fera de manière groupée, en une seule fois) a été estimé par le CNR à 60€ pour 5 à 10 souches (annexe II du protocole, page 19).

Aspects techniques :

Toutes les souches seront envoyées au laboratoire associé *C. difficile* du CNR Anaérobies (Hôpital Saint-Antoine, Paris) afin d'harmoniser les méthodes de caractérisation et réduire les coûts. Une fiche destinée à accompagner l'envoi des souches est fournie en annexe VII.

Cependant, si pendant la durée de ce volet microbiologique de l'étude ICD-Raisin, un ES signale un cas d'ICD sévère ou épidémique et souhaite faire caractériser une ou plusieurs souches en urgence, il devra procéder à un double envoi : a) le premier au laboratoire expert du réseau CNR dont il dépend ; b) le second en fin de période d'étude au laboratoire *C. difficile* associé au CNR (Hôpital Saint-Antoine).

Le délai pour caractériser les souches est estimé par le CNR à 4 mois à compter de leur réception. Les résultats de caractérisation seront retournés à chaque ES participant, à chaque CClin et à l'InVS. Ils seront intégrés dans l'analyse nationale figurant au rapport de l'étude.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques aux ES concernant les techniques et kits de recherche des toxines A/B : la seule exigence est que le laboratoire de l'ES recherche les toxines A et B (ces recommandations figurent déjà dans l'avis du CTINILS).

Les stratégies diagnostiques utilisées dans chaque ES ne seront pas modifiées. Afin de stratifier lors de l'analyse les résultats d'incidence selon ces stratégies, la fiche établissement (annexe VIII) remplie lors de l'inscription d'un ES renseignera cette information.

8 Rôles respectifs de l'InVS, des CClin et du CNR

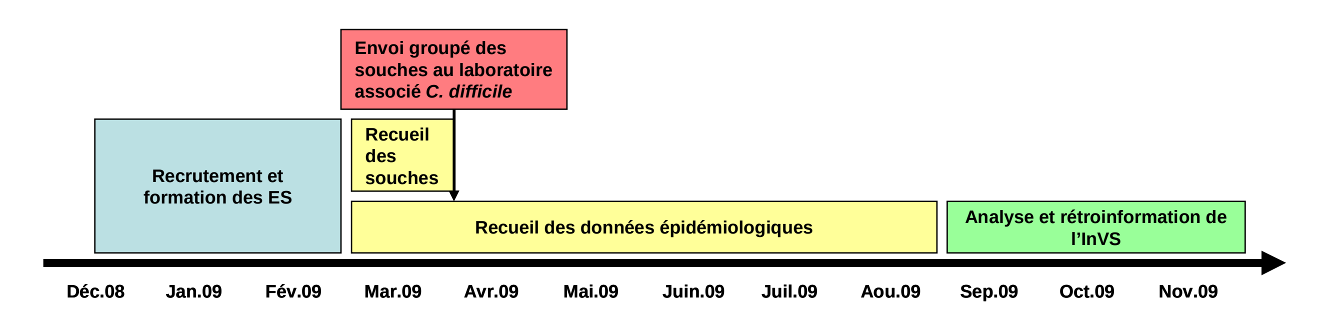
L'InVS coordonne au niveau national l'étude avec le CNR : les deux assurent la validation et l'analyse des données au niveau national, en lien avec le groupe de pilotage.

Dans chaque interrégion, chaque CClin assure la promotion de l'étude, le recrutement des centres et la formation des ES. Des documents supports (résumé du protocole, jeux de diapositives) seront préparés par la coordination nationale. Ils pourront être repris / adaptés par chaque CClin pour sa propre communication.

L'InVS anime le réseau d'ES constitué pour cette étude, est en charge du support aux ES pour l'utilisation des outils fournis, de la validation des données et des éventuelles relances, de l'analyse des données et de la publication du rapport. Le CNR caractérise les souches isolées par les ES participant au volet microbiologique.

L'annonce de l'étude aux ES devra cibler les présidents de Clin ET les responsables de laboratoire. Elle sera relayée sur le site Raisin (dossier thématique *C. difficile*) et sur les sites de chaque CClin.

9 Calendrier prévisionnel de l'étude



Note : ce calendrier est indicatif et pourra être décalé d'un mois en fonction du délai de recrutement des centres. La date du début de l'étude sera confirmée aux établissements ayant retourné leur fiche d'inscription.

10 Rétro-information

Chaque établissement de santé participant disposera immédiatement de ses résultats via les outils de surveillance fournis pour l'étude.

Les résultats nationaux feront l'objet d'un rapport rédigé par l'InVS et le CNR, qui sera validé par le groupe de pilotage ; l'anonymat des établissements participants sera strictement garanti. Ce rapport national sera transmis à chaque établissement participant à l'étude puis mis en ligne sur le site InVS.

Ces résultats pourront également faire l'objet d'une ou plusieurs publications scientifiques, dont les auteurs seront déterminés seront les règles de bonnes pratiques habituelles.

11 Estimation de la charge de travail relative à l'étude et ressources nécessaires

Pour les établissements de santé

Les données demandées à chaque ES concernent les caractéristiques sociodémographiques « de base » des patients infectés (âge, sexe), la date de survenue de leur ICD, son origine, et sa sévérité ; la documentation de la sévérité des cas (éventuelles complications) nécessite un suivi à 30 jours, par défaut de type passif et utilisant les informations accessibles à l'équipe d'hygiène ; un suivi actif avec rappel des patients à 30 jours est proposé mais reste optionnel.

Ces données ne concernent que les patients infectés, soit une dizaine de cas par mois environ pour un hôpital de 300 lits sur la base des incidences moyennes publiées dans la littérature (0,5 à 3 cas pour 10 000 patients-jours). La charge de travail nécessaire pour documenter ces cas sera donc limitée.

Enfin, le coût de la recherche de toxines A/B et de la culture des selles en anaérobiose sera à la charge des laboratoires dans le cadre de la prise en charge médicale des patients. Les modalités et frais de transports de souches (un envoi groupé par ES) sont précisés en annexe II.

Pour les CClin

Dans les CClin, la charge de travail sera principalement liée à l'annonce de l'étude (par exemple lors de réunions régionales ou par diffusion e-mail), au recrutement des centres et à leur formation (une ou deux sessions à prévoir).

Pour l'InVS

A l'InVS, le volet épidémiologique nécessite 0,5 ETP de moniteur d'études et 0,2 ETP de médecin épidémiologiste sur ressources internes pendant 10 mois (élaboration du protocole et des outils, animation du réseau de partenaires, validation et analyse des données).

Le développement de l'outil d'autosurveillance, de la base de données et de l'application de saisie en ligne a été effectué à l'InVS, qui en assurera le support auprès des ES. La rétro-information des données se fera par Internet (pour chaque ES via l'application de saisie en ligne) et au terme de l'étude par rapport papier.

Pour le CNR

Le coût du volet microbiologique de l'étude (caractérisation des souches) sera pris en charge par le CNR et l'InVS. Il est estimé à 156,60€ par souche.

12 Obligation de déclaration à la CNIL

L'obligation de déclaration à la CNIL concerne les ES participants qui sont les seuls à recueillir des données individuelles (« patients ») dans le cadre de cette étude. L'InVS et le CNR n'auront accès qu'à des données agrégées mensuelles.

Concernant l'étude ICD-Raisin, cette déclaration à la CNIL dépend de l'existence préalable de déclarations dans le cadre d'autres surveillances CClin ou Raisin :

- les ES participant déjà à un réseau de surveillance CClin ou Raisin sont couverts par la déclaration normale CNIL générique « Surveillance des infections nosocomiales » réalisée à cette occasion : aucune nouvelle déclaration n'est nécessaire ;

- les ES ne participant à aucun réseau de surveillance CClin ou Raisin doivent faire une déclaration normale CNIL spécifique à cette étude. Ils peuvent à cet effet utiliser le modèle pré-rempli fourni par l'InVS :
    - déclaration normale CNIL (fichier declaration_normale_icd_raisin.rtf) ; l'ES doit remplir les rubriques 2, 7 et 14 avec signature du directeur de l'établissement, ainsi que les mentions adéquates dans la fiche d'information aux patients. Dans la rubrique annexe, les données traitées, origine, destinataires et durée de conservation sont pré-remplies et l'ES pourra ajouter les variables supplémentaires qu'il souhaiterait recueillir pour un usage interne.
    - L'annexe sur les sécurités (fichier annexe_securite_icd_raisin.doc) ; l'ES doit remplir avec l'aide de son service informatique les items 1, 2, 4, 5, 7 et 8 de la partie A. "L'architecture informatique, les sécurités et sauvegardes"et la partie C "Sensibilisation des utilisateurs à la politique de sécurité".
    - La note d'information aux patients (note_info_patients_icd_raisin.doc), à afficher dans l'ES.

13 Références

1. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Institut de veille sanitaire, 2006, 42 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_raisin/index.html

2. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, on behalf of the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD), EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(suppl. 6):2-18. http://www.blackwell-synergy.com/toc/clm/12/s6

3. Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Poujol I, Carbonne A, Barbut F, Petit JC, Coignard B. First cluster of C. difficile toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report. *Eurosurveillance Weekly* 2006;11(5):E060204. http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp#1

4. Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Poujol I, Thiolet JM, Carbonne A, Petit JC, Desenclos JC. Emergence of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006. *Eurosurveillance Weekly* 2006;11(9) :060914.1. http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#1

5. Institut de Veille Sanitaire. Emergence d'infections digestives liées à *Clostridium difficile* de type 027, France, janvier 2006 à mars 2007. Bilan au 04/04/2007. http://www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2007/le_point_sur/clostridium_difficile_040407/index.html

6. Données InVS, non publiées, 2006.

7. Réseau d'Alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Incidence des infections à *C. difficile* en France, 2005-2006. Enquête rétrospective à partir des laboratoires participant aux réseaux de surveillance des BMR. Institut de veille sanitaire, 2008, 18 p. (à paraître en ligne sur le site InVS)

8. Avis du CTINILS relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français (21 août 2006). http://nosobase.chu-lyon.fr/Actualites/annexeCTINILS.pdf

9. Barbut F, Gariazzo B, Bonnet L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, Petit JC. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:131-9.

10. Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I; European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(11):1048-57.

1. Introduction

L'objectif principal de l'étude ICD-Raisin est d'obtenir des estimations fiables de l'incidence nationale des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Tous les établissements de santé (ES) français ne participeront toutefois pas à cette étude. Une extrapolation des résultats à l'ensemble des ES français sur la base des résultats obtenus au sein des ES participants serait possible en appliquant la théorie des sondages par une sélection aléatoire des ES participants (tirage au sort par exemple stratifié sur l'interrégion et le type d'ES).

Cependant, le fonctionnement des réseaux du Raisin et d'autres études régionales coordonnées pas les CClin reposent habituellement sur le volontariat des ES. Pour cette étude ICD-Raisin, dont l'un des objectifs est de sensibiliser les ES à la surveillance des ICD, il n'est pas envisageable de refuser un ES volontaire parce qu'il ne serait pas tiré au sort. Il n'est pas non plus possible de contraindre un ES tiré au sort à participer à cette étude s'il n'en a pas l'intention ou la capacité. Il n'est enfin pas souhaitable de compliquer le travail des CClin en leur imposant de veiller strictement à l'inclusion du nombre d'ES nécessaires dans chaque strate, ou de gérer les remplacements en cas de refus.

Le nombre d'ES à inclure dans ce protocole ne sera donc pas restreint, ce d'autant que :

- tous les ES peuvent être contactés à moindre coût, par internet (liste de diffusion e-mail ou sites web des CClin) ;
- la participation à l'étude étant basée sur le volontariat, il est probable que le nombre d'ES volontaires soit relativement faible la première année et compatible avec les capacités logistiques dont chacun dispose.

Le nombre d'ES minimal nécessaire pour obtenir des estimations suffisamment précises de l'incidence des ICD en France est calculé ci-après (cf. §2). Ces chiffres donnent une estimation de la faisabilité de l'étude.

Afin d'obtenir des estimations fiables de l'incidence des ICD malgré une participation basée sur le volontariat, les calculs d'incidence utiliseront deux types de pondération (poids de sondage et poids de redressement, §3).

2. Nombre d'ES minimal nécessaire pour obtenir des incidences suffisamment précises (à titre indicatif)

On considère que les ES volontaires pour participer à cette étude constituent l'échantillon de sondage.

Plan de sondage

- population : tous les ES français
- unité de sondage : ES
- plan de sondage : sondage aléatoire simple stratifié
- stratification : la stratification permet d'augmenter la précision des estimations si l'incidence des ICD varie en fonction des variables de stratification. Nous proposons donc une stratification sur 2 variables :
  - interrégion CClin : considérant que l'incidence des ICD varie géographiquement (supérieure dans le Nord) ;
  - type/taille ES : considérant que l'incidence des ICD varie selon ce critère (supérieure dans les CHU et CH par exemple)

Le tableau 1 présente la répartition des ES français selon ces 2 variables.

Tableau 1 : Nombre d'ES de court séjour en France, par interrégion CClin et type d'ES (Source : SAE 2006)

	Interrégion CClin					
Type ES	**E**	**N**	**O**	**SE**	**SO**	**Total**
CH <300 lits	71	86	75	90	77	**399**
CH ≥300 lits et CLCC	21	38	23	18	17	**117**
CHU	22	49	16	30	20	**137**
CL <100 lits	50	151	60	107	87	**455**
CL ≥100 lits	47	84	40	52	57	**280**
HL	38	20	67	67	55	**247**
Total	**249**	**428**	**281**	**364**	**313**	**1635**

Calcul de la taille de l'échantillon

Pour disposer d'une précision arbitrairement fixée à ±0,25$^0/_{00}$ de la mesure de l'incidence des ICD au niveau national, le nombre d'ES à inclure est indiqué ci-dessous. Ce nombre d'ES est calculé à partir du nombre d'admissions nécessaires, convertis en nombre d'ES nécessaires sur la base d'un nombre moyen d'admissions dans chaque type d'ES (source : données SAE 2006).

a) nombre d'admission nécessaires

- incidence attendue (p) : 3 pour 1 000 admissions
- précision (b) : 0,25 pour 1 000
- nombre d'admissions : 5 287 645 en 2006 d'après base SAE (dans 1 635 ES)
- risque α = 5 % (bilatéral)
- formule : n= (Zα 2 N (1-p)) / (b 2 p (N-1) + Zα 2 (1-p))
- nombre d'admissions nécessaires : 177 668

b) déduction du nombre d'ES nécessaires

Les 177 668 admissions minimales nécessaires sont réparties parmi les type d'ES sélectionnés. La proportion d'admissions que représente chaque type d'ES est estimée à partir de la base SAE (colonne 1). On en déduit le nombre d'admissions nécessaire par type d'ES pour obtenir un total de 177 668 admissions (colonne 2). Enfin, on déduit le nombre d'ES à inclure grâce au nombre d'admissions moyens estimé lui aussi à partir de SAE.

Tableau 2 : Nombre d'ES participants minimum pour avoir une précision de 0,25$^0/_{00}$ dans l'estimation nationale d'incidence

	Proportion d'admissions par type d'ES	**N admissions nécessaires par ES**	**Nb moyen d'admissions par ES**	**Nb ES nécessair e**
	% (A)	**n_1= 177 668 x A/100**	**B**	**n= n_1/ B**
CH <300 lits	21	37310,28	2802,6	14
CH ≥300 lits et CLCC	22	39086,96	9811,8	4
CHU	21	37310,28	8391,2	5
CL <100 lits	12	21320,16	1474,1	15
CL ≥100 lits	23	40863,64	4434,7	10
HL	1	1776,68	115,7	16
Total	**100**	177668		**64**

Si l'objectif de l'étude est d'avoir une estimation fiable de l'incidence des ICD au niveau national, le nombre minimum d'ES à inclure est égal à **64** pour toute la France, ce qui est en faveur de sa faisabilité ; la précision de cette estimation sera d'autant plus grand qu'il y aura plus d'ES participants et de patients inclus.

Pour une estimation de l'incidence des ICD avec le même degré de précision ($\pm 0,25^{0}/_{00}$) dans chaque interrégion, ce nombre minimum d'ES participants est supérieur. Suivant les mêmes principes, chaque interrégion devrait inclure entre 47 et 59 ES (tableau 3), soit un total de **261** ES. Ce niveau de participation parait difficile à atteindre la première année.

Tableau 3 : nombre d'ES participants minimum par interrégion pour avoir une précision de $0,25^{0}/_{00}$ dans les estimations interrégionales d'incidence

	Interrégion CClin				
	E	**N**	**O**	**SE**	**SO**
CH <300 lits	14	10	13	14	12
CH ≥300 lits et CLCC	4	4	4	3	3
CHU	5	6	3	5	3
CL <100 lits	10	16	10	16	14
CL ≥100 lits	9	9	7	8	9
HL	17	2	12	10	9
Total	**59**	**47**	**49**	**56**	**50**

3. Plan d'analyse compte tenu d'une participation sur la base du volontariat

Afin d'obtenir des estimations fiables de l'incidence des ICD au niveau national malgré une participation basée sur le volontariat, les calculs prendront en compte la stratification des ES participants par type et taille (nombre de lits). A chaque ES sera attribué un *poids de sondage* égal à l'inverse de la probabilité d'inclusion de cet ES dans chaque strate. Ce poids de sondage sera affecté à chaque ES participant d'une strate donnée. Il sera égal au rapport du nombre d'ES participant à l'étude sur le nombre total d'ES dans la strate (tableau 1).

Les estimations obtenues pourront ensuite être redressées sur des variables d'activités des ES (nombre d'admissions, nombre de journées d'hospitalisation) par unités géographiques. Le redressement sera effectué par post-stratification. Il consistera en une pondération par des *poids de redressement*, des estimations initiales obtenues avec les poids de sondage. Dans le cas d'une post-stratification sur le nombre de journées d'hospitalisation (JH, données SAE 2006), le poids de redressement sera égal à la somme des JH pour l'ensemble des ES d'une strate rapportée à la somme des JH pour les ES participants de la strate.

Indications

Le diagnostic d'ICD doit être évoqué devant :

- toute diarrhée post-antibiotique
- en cas d'iléus accompagné de fièvre, de douleurs abdominales et d'hyperleucocytose (CPM) en particulier chez le patient âgé avec des antécédents de traitement antibiotique dans le mois précédent.
- devant tout cas de diarrhée nosocomiale, d'origine inexpliquée

1- Méthodes de diagnostic

Les selles doivent être adressées sans délai au laboratoire réalisant le diagnostic. Elles peuvent être conservées 48 heures à +4°C. En cas d'examen différé au-delà de 48 heures, les selles doivent être congelées à -80C.

La recherche de *C. difficile* ne doit être réalisée qu'à partir de selles diarrhéiques (selles prenant la forme du pot), sauf en cas d'avis contraire argumenté du médecin prescripteur.

L'examen microscopique d'un frottis de selles est peu contributif au diagnostic d'ICD.

Seules les souches toxinogènes de *C. difficile* sont pathogènes. Le diagnostic d'ICD repose donc sur la mise en évidence soit des toxines de *C. difficile* dans les selles soit sur l'isolement en culture d'une souche toxinogène. En cas de toxine négative dans les selles, et de culture positive, il est indispensable de rechercher le pouvoir toxinogène de la souche à partir d'un bouillon de culture incubé de 5 à 7 jours en anaérobiose.

Les toxines de *C. difficile* dans les selles peuvent être recherchées soit par le test de cytotoxicité (méthode de référence) soit en utilisant une trousse immuno-enzymatique détectant les deux toxines (A et B) simultanément, soit par PCR. Il n'est pas recommandé d'utiliser un test ne détectant que la toxine A en raison de l'émergence de souches A^-B^+.

L'isolement de *C. difficile* doit être réalisé sur un milieu sélectif contenant de la cyclosérine et/ou de la cefoxitine (exemple de milieux sélectifs prêts à l'emploi) : gélose *Clostridium difficile* : (BioMérieux) ; Clostridium difficile Selective Agar (CDSA) (BBL) ; Milieu pour *Clostridium difficile* + suppléments (Oxoid). Les milieux doivent être incubés 24 à 48h en anaérobiose.

2- Recommandations pour l'envoi des souches au laboratoire associé *C. difficile* du CNR.

Les milieux recommandés pour l'envoi des souches sont : écouvillons Portagerm™ Amies Agar (Biomérieux), gélose profonde (type VF), boîte au sang sous sachet de type Anaerogen Compact (Oxoid), Anaerocult P (Merck) ou système similaire, milieux pré-réduits.

Les souches sur boîte doivent être envoyées en culture pure, après préincubation de 24 heures.

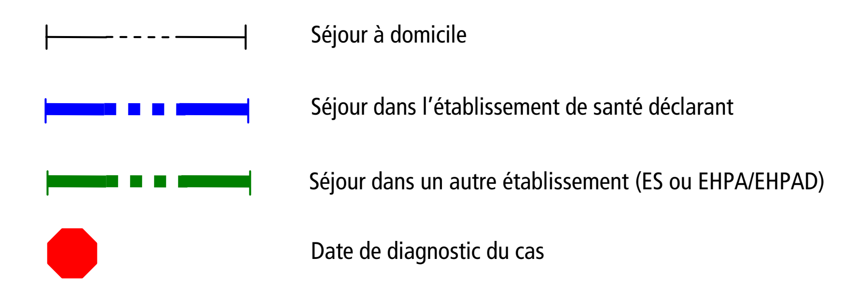
Toutes les souches seront adressées en une seule fois, accompagnée de leur fiche d'envoi (annexe VII) au **Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris**.

Elles seront adressées selon la réglementation en vigueur. Un contact téléphonique avant l'envoi des souches est indispensable (Catherine ECKERT ou Béatrice BURGHOFFER : 01 40 01 13 88 ou Frédéric BARBUT : 01 49 28 30 08)

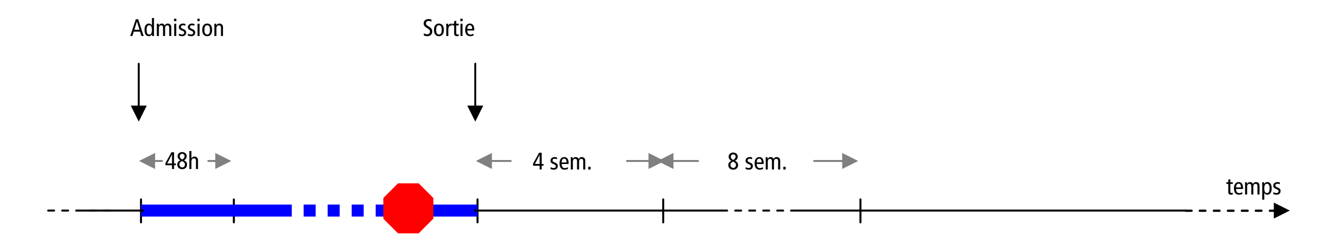
Le transport peut être assuré par la société Area Time en demandant un devis préalable à Emilie Bonfiglioli au 01.34.02.46.49 (ebonfiglioli@area-time.fr). Il s'agit de matière biologique de catégorie B, 3373. Compter environ 60 euros pour l'envoi de 5 à 10 souches et un délai de 24 à 48h.

Annexe III – Exemples concrets d'application des définitions de cas concernant l'origine d'une ICD

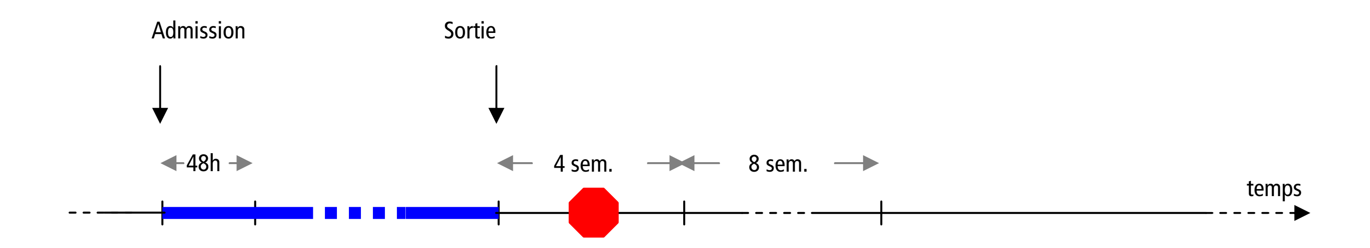
Légende



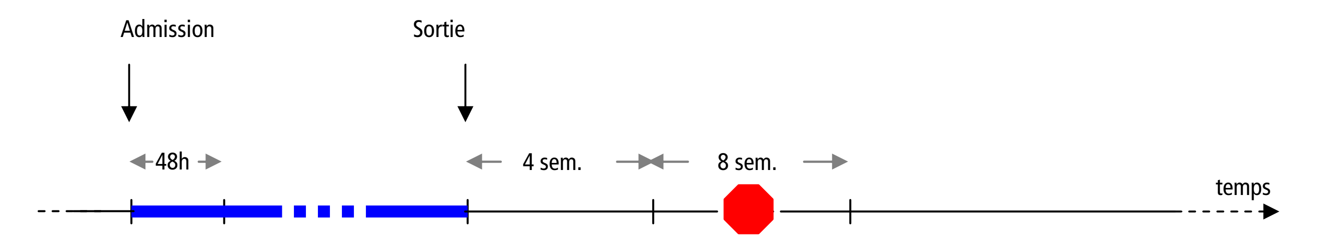
Cas acquis dans l'ES déclarant, diagnostiqué lors du séjour



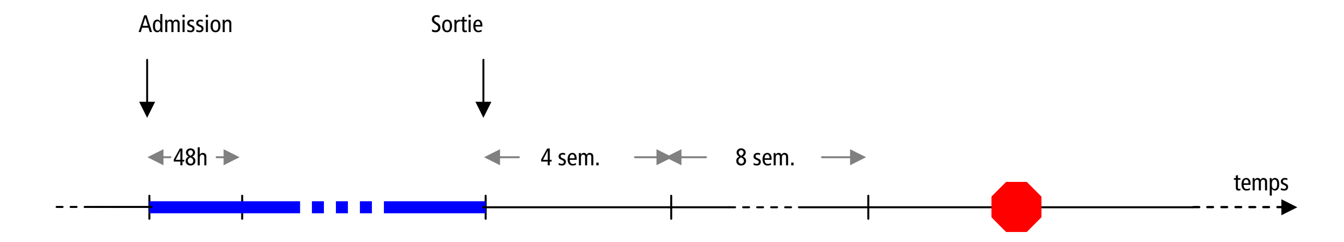
Cas acquis dans l'ES déclarant, diagnostiqué à domicile



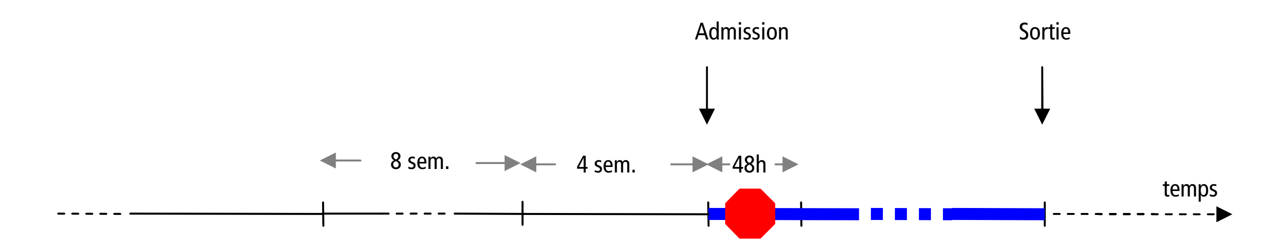
Cas d'origine inconnue diagnostiqué à domicile



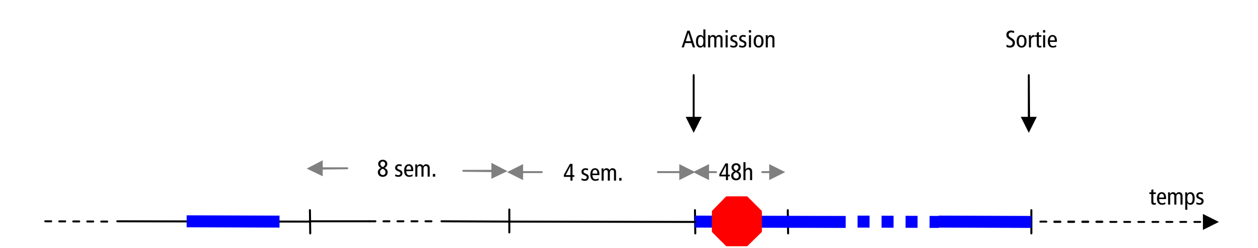
Cas communautaire, diagnostiqué à domicile



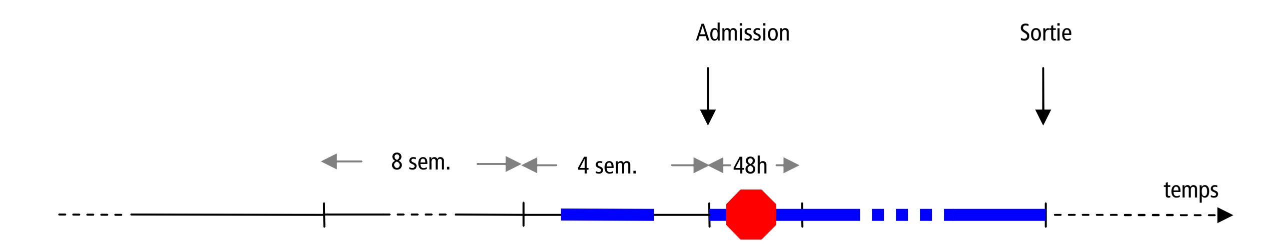
Cas communautaire, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



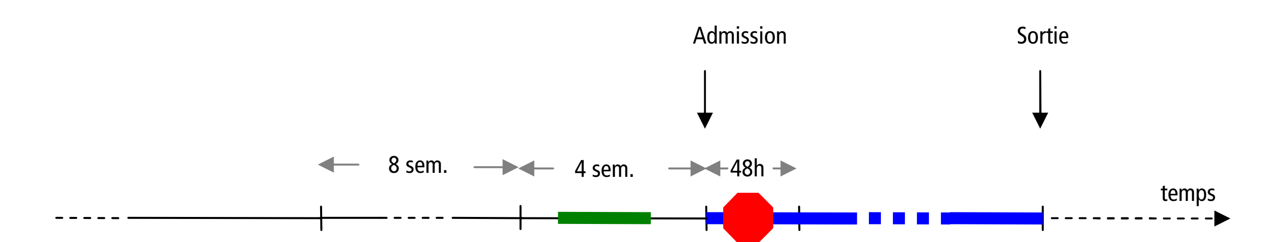
Cas communautaire, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



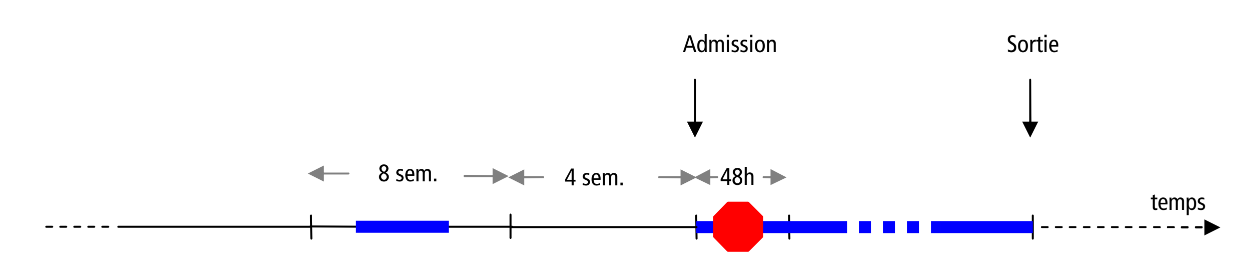
Cas acquis, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



Cas importé d'un autre établissement (ES ou EHPA/EHPAD), diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



Cas d'origine inconnue, diagnostiqué lors des 48 premières heures du séjour



Annexe IV – Outil d'autosurveillance Excel – Liste des variables renseignant chaque cas d'ICD (données patient)

Rappel : ces données ne font l'objet d'aucune transmission à l'InVS. Consulter le manuel de l'outil d'autosurveillance pour des informations (ergonomie, fonctionnement) sur ce dernier.

	Nom	Libellé	Type	Valeurs autorisées	Commentaires
Patient	NIP	Numéro Identifiant Patient	Texte	Alphanumérique	(Facultatif) Texte libre
	NOM	Nom du patient	Texte		Texte libre (3 premières lettres ou nom complet, choix de l'ES)
	PRENOM	Prénom du patient	Texte		Texte libre (initiale ou prénom complet, choix de l'ES)
	SEXE	Sexe	Texte	M ; F ; I	M : Masculin, F : Féminin ; I : Inconnu
	DNAIS	Date de naissance	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	
	DADM	Date d'admission à l'hôpital	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	
Cas	ORIG	Origine du cas	Texte	AE ; IES ; IEH ; COM ; INC	AE = acquis dans l'établissement ; IES = importé d'un autre ES ; IEH = importé d'un EHPA/EHPAD ; COM = communautaire ; INC = inconnu.
	ETABORIG	Etablissement d'origine	Texte	Texte libre	(Facultatif) Nom et ville de l'établissement d'origine si importé
	DDS	Date du début des signes de l'ICD	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	Si inconnu, ne pas renseigner
	SERV	Service où est demandé le diagnostic	Texte	Texte libre	(Facultatif) Texte libre
Labo	DTOX	Date de la recherche de toxine A/B positive	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	
	CULT	Culture de selle pour CD	Texte	O ; N ; I	O = Oui ; N = Non ; I = Inconnu
	DCULT	Date de la culture de selles	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	
	RESCULT	Résultat de la culture de selles	Texte	P ; N ; I	P = Positif ; N = Négatif ; I = Inconnu
	CNR	Envoi souche au CNR (si volet microbiologique)	Texte	O ; N	O = Oui ; N = Non
	LABEXP	Envoi souche à laboratoire expert (si cas signalé)	Texte	O ; N	O = Oui ; N = Non
	S027	PCR-ribotype 027	Texte	O ; N ; I	O = Oui ; N = Non ; I = Inconnu
Repère	J30	Date de suivi à J30	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	Remplissage automatique
Décès à J30	DC30	Décès du patient, quelque soit la cause	Texte	O ; N	O = Oui ; N = Non
	DDC	Date de décès	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	(Facultatif)
	EXPDC30	Résultat de l'expertise du décès	Texte	LI ; LA ; NL ; NE	LI = lié à l'ICD, cause initiale ; LA = lié à l'ICD, cause associée ; NL = non lié à l'ICD ; NE = non expertisé
Sévérité à J30	COMTT	Cas communautaire hospitalisé pour traitement de l'ICD	Texte	O ; N ; I	O = Oui ; N = Non ; I = Inconnu
	REA30	Hospitalisation en réanimation pour prise en charge de l'ICD	Texte	O ; N ; I	O = Oui ; N = Non ; I = Inconnu
	CHIR30	Chirurgie pour mégacôlon, perforation ou colite réfractaire.	Texte	O ; N ; I	O = Oui ; N = Non ; I = Inconnu
	DCIA30	Décès lié à l'ICD, ICD cause initiale ou associée.	Texte	O ; N ; I	Remplissage automatique
	SEVERE	Cas sévère	Texte	O ; N ; I	Remplissage automatique (Oui si au moins 1 des 4 critères précédents égal à Oui)
Statut	DNOUV	Date des dernières nouvelles	Date	Jour (jj) / mois (mm) / année (aaaa)	Utilisé pour calculer la % de patients suivis à 30 jours

Au total pour chaque patient infecté : 20 variables obligatoires à saisir (dont 15 spécifiques à l'étude) + 3 variables remplies automatiquement + 4 variables facultatives.

Annexe V – Questionnaire Voozanoo - Recueil de données agrégées mensuelles pour envoi à l'InVS

Ces données seront à saisir sur l'application de saisie en ligne (une fiche par mois de participation). Consulter le manuel de l'outil de saisie en ligne pour des informations (ergonomie, fonctionnement) sur ce dernier.

IDENTIFICATION

Code ES

						fourni par l'InVS

SECTEUR : ☐ Court séjour ☐ Moyen / Long séjour :

DONNEES AGREGEES MENSUELLES

Période du recueil

Mois :	
Année :	

Activités de l'hôpital pendant la période

Nombre d'admissions :	
Nombre de journées d'hospitalisation :	

Nombre de nouveaux cas diagnostiqués pendant la période

Nombre de cas TOTAL :	
PAR ORIGINE : - acquis dans l'établissement :	
- importés d'un établissement de santé :	
- importés d'un EHPA / EHPAD :	
- communautaires :	
- d'origine inconnue :	

CNR :

Nombre de cas avec au moins une souche transmise au CNR	

Suivi :

Nombre de patients suivis à 30 jours	

Suivi à 30 jours : DECES

Nombre TOTAL de décès :	
- nombre de décès LIES à l'ICD, CAUSE INITIALE :	
- nombre de décès LIES à ICD, CAUSE ASSOCIEE :	
- nombre de décès NON LIES à ICD :	
- nombre de décès NON EXPERTISES :	

Suivi à 30 jours : SEVERITE

Nombre de formes SEVERES :	
Nombre de formes SIMPLES :	
Nombre de formes à la sévérité INCONNUE :	

Validation

Données mensuelles validées par l'établissement (O/N) :	

Nom	Type	Taille	Libellé	Valeurs autorisées	Valeur manquante	Commentaires
code	T	6	Code de l'établissement		Non	
sect	T	1	Type de secteur concerné	Court séjour / moyen ou long séjour	Non	
mois	E	2	Mois de la période de recueil	1 à 12	Non	
annee	E	4	Année de la période de recueil	2008	Non	
adm	E	5	Nombre d'admission durant la période	Entier positif	Non	
jour	E	5	Nombre de journées d'hospitalisation	Entier positif	Non	
cas_t	E	3	Nombre de cas total d'ICD durant la période	Entier positif	Non	
cas_acquis	E	3	Nombre de cas acquis dans l'établissement	Entier positif	Non	
cas_imp_es	E	3	Nombre de cas importés d'un établissement de santé	Entier positif	Non	
cas_imp_ehpad	E	3	Nombre de cas importés d'un EHPA/EHPAD	Entier positif	Non	
cas_com	E	3	Nombre de cas communautaires	Entier positif	Non	
cas_inc	E	3	Nombre de cas d'origine inconnue	Entier positif	Non	
labo	E	3	Nombre de cas avec au moins une souche transmise au CNR	Entier positif	Non	
suivi30	E	3	Nombre de patients suivi à 30 jours	Entier positif	Non	
form_severe	E	3	Nombre de formes sévères	Entier positif	Non	
form_simp	E	3	Nombre de formes simples	Entier positif	Non	
form_inc	E	3	Nombre de formes à la sévérité inconnue	Entier positif	Non	
deces_t	E	3	Nombre total de décès	Entier positif	Non	
deces_init	E	3	Nombre de décès liés à l'ICD, cause initiale	Entier positif	Non	
deces_assos	E	3	Nombre de décès liés à l'ICD, cause associée	Entier positif	Non	
deces_non	E	3	Nombre de décès non liés à l'ICD	Entier positif	Non	
deces_inc	E	3	Nombre de décès non expertisés	Entier positif	Non	
valid	YN	1	Données mensuelles validées par l'ES	O/N	Non	Case à cocher
periode	C		Période du recueil			Calcul automatisé
ic	C		Incidence cumulée : nb cas pour 1 000 admissions			Calcul automatisé
di	C		Densité d'incidence : nb de cas pour 10 000 journées d'hospitalisation			Calcul automatisé
su	C		Proportion de patients suivis à 30 jours			
tx_sev	C		Proportion de formes sévères			Calcul automatisé
tx_dc	C		Proportion de décès, toutes causes			Calcul automatisé

Type : T = texte, D = date, E = nombre entier, R = nombre réel, YN = Yes/No, C = calculé automatiquement

Annexe VII – Fiche d'envoi des souches au laboratoire *C. difficile* associé au CNR

Pour les établissements de santé participant au volet microbiologique de l'étude.

Hôpital :

Biologiste :

Date d'envoi des souches : _ / _ / _

Adresse :

	Nom*	Prénom*	DDN	sexe	Date de prélèvement	Service	Votre n° d'identification
1	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
2	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
3	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
4	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
5	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
6	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
7	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
8	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
9	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		
10	_ _ _	_ _ _	_ / _ / _		_ / _ / _		

* 3 premières lettres du nom et du prénom

Annexe VIII – Fiche Etablissement – Documente la taille de l'ES et ses pratiques microbiologiques

Ces données seront à saisir sur l'application web de saisie en ligne (une seule fiche par établissement). Elles seront utilisées par l'InVS et le CNR à des fins de validation des données transmises et lors de l'analyse.

IDENTIFICATION DE L'ETABLISSEMENT

Code ES | | | | | | | fourni par l'InVS

Raison sociale :...

Adresse : ....

TAILLE DE L'ETABLISSEMENT (NOMBRE DE LITS)

Court séjour				
Moyen et long séjour				

METHODES ET STRATEGIES DE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS DIGESTIVES A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

1- Sur quels critères votre laboratoire réalise t-il le diagnostic biologique ?

- ☐ **Uniquement** sur demande spécifique
- ☐ **Systématiquement** :
  - ☐ sur toutes les coprocultures envoyées au laboratoire
  - ☐ sur les selles venant de certains services
    (précisez les services …………………………………………….)
  - ☐ sur toutes les selles liquides
  - ☐ si la notion de traitement antibiotique est précisée
  - ☐ en cas de diarrhée nosocomiale
  - ☐ chez les patients au delà d'un certaine age (préciser : ……)
  - ☐ autre indication (préciser en clair :……………………….)

2- Quelle est la périodicité de réalisation du diagnostic?

- ☐ Dès réception de la selle
- ☐ Tous les jours y compris le WE
- ☐ Tous les jours excepté le WE
- ☐ Moins d'une fois par semaine
- ☐ Une fois par semaine
- ☐ Deux fois par semaine
- ☐ Plus de deux fois par semaine

3- Votre laboratoire peut-il réaliser le diagnostic en urgence (c'est à dire apporter une réponse le jour même) ?

☐ Oui

☐ Non

4- De quelles méthodes de diagnostic disposez-vous ?

5-1. Culture sur milieux sélectifs : ☐ Oui ☐ Non

5-2. Recherche d'un Antigène (GDH): ☐ Oui ☐ Non

5-3. Recherche de toxines dans les selles ou à partir de la souche : ☐ Oui ☐ Non

Si OUI, par quelle méthode ?

☐ par le test de cytotoxicité **SANS** neutralisation de l'ECP

(préciser le type de cellules utilisées : ……………….)

☐ par le test de cytotoxicité **AVEC** neutralisation de l'ECP

(préciser le type de cellules utilisées : ……………….

préciser l'origine de l'antiserum :……………………..)

☐ par un test immuno-enzymatique ne dépistant que la **toxine A**

(préciser le fournisseur : ……………………………….)

☐ par un test immuno-enzymatique dépistant les **toxines A et B**

(préciser le fournisseur : ……………………………….)

☐ par technique de biologie moléculaire (PCR)

(préciser la technique :………………………………...)

5- Quelle est, parmi ces différentes stratégies diagnostiques, celle qui se rapproche le plus de la vôtre ?

☐ Je ne réalise que la recherche de toxines

☐ Je ne réalise que la culture

☐ Je ne réalise que le dépistage de l'antigène spécifique GDH

☐ Je réalise la culture et, en cas de positivité, je recherche les toxines dans les selles

☐Je réalise la recherche d'un antigène spécifique et, en cas de positivité, je recherche les toxines dans les selles

☐ Je réalise la culture et, en cas de positivité, je recherche le pouvoir toxinogène de la souche

☐ Je réalise la recherche de toxine dans les selles et en cas de positivité, je fais la culture

☐ Je réalise systématiquement la culture et la recherche de toxines sur les selles

☐ Je réalise systématiquement la culture et la recherche de toxines et en cas de résultat discordants (culture + toxine -),
je recherche le pouvoir toxinogène de la souche ou je l'adresse à un laboratoire extérieur.

☐ Je réalise systématiquement le dépistage de l'antigène et la recherche des toxines

☐ Autre stratégie (préciser en clair : ……………………………………………………………………….)

6- Réalisez-vous systématiquement un antibiogramme sur les souches *de C. difficile* isolées ?

☐ Oui ☐ Non